

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Clinique de médecine interne

FACULTÉ DE MÉDECINE
Professeur G. BICKEL

**La superinfection intestinale
à staphylocoques dorés, complication de
la thérapeutique aux antibiotiques
à large spectre d'action**

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

NORMAN TOUGER

de

NEW YORK (U. S. A.)

Thèse N° 2355

Editions Médecine et Hygiène
GENÈVE
1956



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546406_0068

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Clinique de médecine interne

FACULTÉ DE MÉDECINE
Professeur G. BICKEL

La superinfection intestinale à staphylocoques dorés, complication de la thérapeutique aux antibiotiques à large spectre d'action

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

NORMAN TOUGER

de

NEW YORK (U.S.A.)

Thèse N° 2355



Editions Médecine et Hygiène
GENÈVE
1956

La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur le professeur G. Bickel, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 13 janvier 1956.

Le doyen :

Fernand CHATILLON

THÈSE N° 2355

Nous tenons ici à exprimer notre vive gratitude à notre maître, le Professeur Georges Bickel, pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider cette thèse, et pour l'enseignement précieux qu'il nous a offert pendant nos années d'études.

Nous tenons également à adresser au Docteur J. Odier, ancien chef de clinique, nos vifs remerciements de nous avoir guidé avec tant de patiente compréhension dans l'élaboration de cette thèse.

TO MY PARENTS FOR THEIR ENCOURAGEMENT.

TO MY WIFE FOR HER LOVE.

TO EILEEN FOR MY HAPPINESS.

INTRODUCTION

La découverte des antibiotiques apparaît comme l'une des plus fécondes de celles qui jalonnent le progrès médical contemporain. Malheureusement, comme c'est souvent le cas lors d'une découverte de ce type, on en a abusé autant qu'on en a usé.

Finland remarque à juste titre que la fréquence et la gravité des effets fâcheux qu'on observe à la suite de l'usage si répandu des antibiotiques, est devenu un sujet d'importance croissante, surtout du fait que quelques-uns de ces effets toxiques peuvent être graves et même fatals, et parce qu'ils peuvent frapper des patients traités pour des maux minimes, ou pour des états pour lesquels les antibiotiques ne sont pas très efficaces. Puisqu'une forte et peut-être la plus forte proportion des antibiotiques prescrits est destinée à de telles indications mineures ou incertaines, beaucoup de médecins, frappés par l'importance des manifestations toxiques qu'ils avaient observées se sont efforcés d'user de plus de discernement et surtout de prudence dans le choix des malades à traiter par les antibiotiques et dans celui des agents à employer. Cette attitude a eu l'effet très souhaitable de réduire le nombre des malades soumis sans nécessité à cette thérapeutique et exposés ainsi à des risques d'autant plus superflus que le traitement était moins indiqué.

Toutefois, certains médecins sont devenus par trop timorés et ont peut-être privé quelques-uns de leurs clients atteints d'infections graves, du bénéfice d'antibiotiques utiles et hautement efficaces qui, employés à bon escient, sont capables de réduire sensiblement la durée des infections aiguës et de leurs séquelles et de sauver par conséquent de nombreuses vies humaines, ce qui n'est pas moins regrettable.

Il est donc important, pour le médecin, de savoir administrer, lorsque l'indication est impérieuse, de puissants antibiotiques, mais il ne doit pas ignorer que cette thérapeutique peut entraîner parfois des réactions graves et même mortelles.

De tels ennuis peuvent d'ailleurs survenir avec la majorité des remèdes puissants et salutaires, en particulier lorsqu'ils sont employés sans qu'on tienne compte, comme il convient, de leurs indications spéciales, de leur dose et de leur toxicité. Il est du devoir du médecin d'être circonspect dans l'emploi de tous ces médicaments, d'en apprécier les avantages et les éventuels inconvénients d'ordre toxique, et de n'y recourir que lorsque l'indication

est précise et dans les limites de la dose optima, afin d'exercer l'effet désiré avec un minimum de risque.

Nous nous proposons de discuter dans ce travail, d'une complication relativement récente et parfois redoutable de la thérapie par les antibiotiques à large spectre d'action : la superinfection intestinale à staphylocoques pathogènes, et son aspect anatomo-pathologique d'entérocolite pseudo-membraneuse.

Nous décrivons en outre, la symptomatologie, l'anatomie pathologique, la pathogénie, le traitement et la prophylaxie de cette redoutable complication.

MODIFICATIONS DE LA FLORE INTESTINALE

L'on sait aujourd'hui avec certitude, que la flore intestinale subit de profondes modifications lors du traitement oral par les antibiotiques à large spectre d'action. Il se produit tout d'abord une diminution globale du nombre des bactéries normalement présentes dans la lumière intestinale, n'allant cependant jamais jusqu'à la stérilisation totale du tube digestif. Puis après un ou deux jours, une nouvelle flore tend à se développer. En lieu et place des colibacilles qui prédominent habituellement et sont sensibles aux antibiotiques, se développe exagérément un micro-organisme antibiotico-résistant, le Genus *Proteus*. Parfois aussi des souches résistantes d'*Aerobacter* s'accumulent en grandes quantités. On a considéré cette modification de la flore intestinale comme responsable des troubles intestinaux fréquents et bénins qui accompagnent l'administration orale des antibiotiques à large spectre d'action et dont la manifestation la plus courante consiste en l'apparition de selles inodores et peu colorées et d'une diarrhée banale. Cependant, ces symptômes n'obligent en général pas à interrompre la thérapeutique par les antibiotiques.

Beaucoup plus grave est l'apparition dans les selles des malades traités par les antibiotiques per os de staphylocoques dorés résistants. Bien que leur présence n'entraîne souvent pas de désordres, leur découverte doit être considérée comme un signe d'alarme, car si on n'en tient pas compte, ils peuvent plus ou moins rapidement provoquer une entérite grave caractérisée par une diarrhée abondante, avec déshydratation et parfois même collapsus circulatoire. Cet état peut être fatal. On observe alors à l'autopsie une entérococolite type pseudo-membraneuse, lésion non spécifique pour l'explication de laquelle de multiples étiologies ont été invoquées.

Par conséquent, toutes les fois qu'on prescrit des antibiotiques à large spectre d'action, il faut surveiller l'état des selles, et si l'on découvre des staphylocoques dorés, il faut interrompre immédiatement le traitement et s'efforcer de rétablir la flore intestinale normale.

OBSERVATION PERSONNELLE

Il s'agit d'un homme de 32 ans, F.Z., habituellement en bonne santé, qui, le 30 octobre 1954, constate pour la première fois une température vespérale de 38,1 degrés, s'accompagnant de transpiration nocturne, de lassitude et de faiblesse. Soumis à un traitement par l'association de pénicilline à la dose de 3.000.000 unités deux fois par jour, et de streptomycine à la dose de 1 g. par jour, il voit sa température se maintenir. Ce n'est qu'après l'administration d'auréomycine à la dose de 1 g. par jour, en quatre prises, que la défervescence s'amorce. Cependant, le patient constate, trois jours après le début du traitement à l'auréomycine, des maux de gorge, de la dysphagie, ainsi que de la diarrhée. Le malade entre à la Clinique médicale universitaire de Genève, le vingt-et-unième jour de sa maladie, soit huit jours après la première prise d'auréomycine. A ce moment on est frappé par sa pâleur, sa lassitude, et l'on observe une sudation abondante, une angine rouge et une rhinite en voie de guérison. Un prélèvement pratiqué dans la gorge montre une flore mixte à l'examen direct, et des staphylocoques dorés à la culture. La température est de 38,4 degrés.

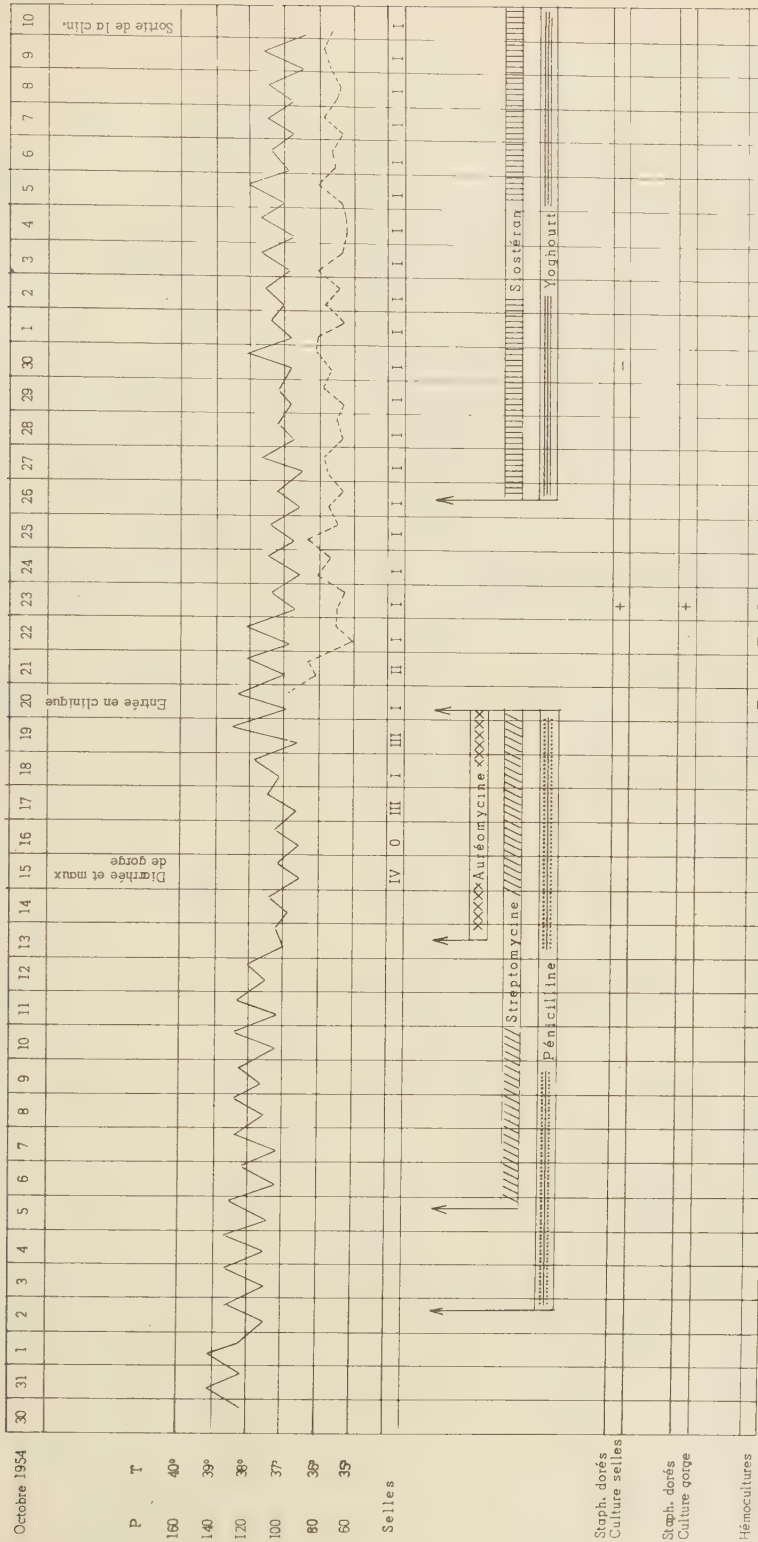
Examens de laboratoire : chimisme sanguin normal. Vitesse de sédimentation : 7 et 18 mm. en 1 et 2 heures. Urines : traces d'urobiline. Hémogramme : 4.570.000 globules rouges; index colorimétrique : 1,05; globules blancs : 10.000, puis 7.550 par mmc. avec lymphomonocytose. Réaction de Paul et Bunnell, agglutinations de Bang, d'Eberth, paratyphus B et à froid : négatives. Examen des selles sans particularité. Fond d'oeil : normal. Electrocardiogramme : normal. Radiographie du thorax : normale. Réaction de Mantoux : fortement positive au 1/1000.

Examens bactériologiques :

1. Prélèvement de la gorge du 23.11.1954 :
examen direct : flore mixte;
culture : staphylocoque doré.
2. Selles du 23.11.1954 :
culture : staphylocoque doré résistant à la pénicilline, à la streptomycine, à l'auréomycine, à la terramycine et aux sulfamidés, mais sensible à l'érythromycine, à la chloromycétine et à la néomycine.
3. Selles du 30.11.1954 :
culture : colibacille.

Octobre 1954

M. E. Z., 32 ans



4. Trois hémocultures des 20, 22 et 23.11.1954 sont restées stériles.

Evolution : après la découverte du staphylocoque doré dans les selles, le malade reçoit des yoghourts et du Siosteran. La température se normalise pendant une semaine, puis le malade redevient légèrement fébrile le soir. On découvre une adénopathie satellite sous-maxillaire et rétro-angulaire gauche; les amygdales présentent une rétention purulente. Les staphylocoques dorés disparaissent des selles. Le malade quitte le service le 10 décembre 1954, et l'on conseille une tonsillectomie le mois suivant.

Ce cas met clairement en évidence les dangers inhérents à l'usage irrationnel des antibiotiques dans une fièvre d'origine indéterminée. Après trois jours de traitement à l'auréomycine, le malade se plaint de mal de gorge et de diarrhée. Ne soupçonnant pas une surinfection à un germe résistant, le médecin privé poursuit le traitement par l'auréomycine cinq jours encore, sans obtenir aucun soulagement. Ce n'est qu'au bout d'une semaine, lors de l'entrée à l'hôpital, que le staphylocoque doré, responsable du mal de gorge et de la diarrhée est découvert. La suspension de tout antibiotique et l'administration de yoghourt pour aider à normaliser la flore intestinale fait disparaître le staphylocoque doré des selles du patient et améliore son entérite.

Ce patient ne souffre heureusement que d'une entérite légère. Mais on sait maintenant, et la littérature médicale est à ce sujet probante, que l'entérite à la suite de la thérapeutique par les antibiotiques à large spectre d'action, a souvent un dénouement fatal et qu'elle prend alors l'aspect d'une entérocólite pseudo-membraneuse, comme l'ont montré diverses autopsies.

REVUE DE LA LITTÉRATURE

C'est en 1951 qu'on voit apparaître les premières observations de surinfection intestinale à staphylocoques dorés comme complication des antibiotiques à large spectre d'action tels que la terramycine, l'auréomycine et la chloromycétine.

Jackson constate que, sur 91 patients traités pour pneumonie, à la terramycine, 9 firent une diarrhée grave pendant le traitement. Des cultures de leurs selles liquides donnèrent le staphylocoque doré comme organisme prédominant. La diarrhée guérit peu après l'arrêt du traitement chez quelques malades, mais chez d'autres, elle persista avec une égale intensité, plusieurs jours encore.

Vayssière et Sermont observent un syndrome pseudo-cholérique chez un patient traité avec de très faibles doses d'auréomycine, pour un abcès du sein.

En 1951, Womack, Janbon, Haight, Bernhardt et Meier rapportent des cas semblables.

Womack, sur 112 malades qu'il traite à la terramycine, pour des infections des voies urinaires, eut à déplorer 14 décès. Dans 8 de ces cas, on put prélever de divers organes et mettre en culture du staphylocoque doré. Dans un cas, la mort fut l'effet d'une dysenterie au staphylocoque doré, chez un patient qui ne reçut que 6,0 g. de terramycine en trois jours.

Janbon, qui inventa le terme de "syndrome cholériforme" pour décrire l'entérococolite à staphylocoques, trouva sur 200 malades traités à la terramycine pour diverses raisons, 9 cas qui en souffraient. Aucune autopsie ne fut pratiquée dans cette série de malades.

Haight et Finland traitent avec succès, à l'aide d'érythromycine, un cas de diarrhée à staphylocoques venue compliquer un traitement à la terramycine.

Reiner décrit 5 cas de colite pseudo-membraneuse à la suite d'une thérapeutique par l'auréomycine ou le chloramphénicol. Il ne trouva pas de staphylocoque dans les selles, mais pense néanmoins que les antibiotiques furent la cause directe de cet état.

Bernhardt eut à déplorer deux cas mortels d'entérococolite postopératoire accompagnant l'emploi de la terramycine, mais ne

trouva le staphylocoque doré que dans un cas.

Meier, rapporte 3 exemples de diarrhée sévère associée à un collapsus circulatoire fatal, après thérapeutique par la terramycine. Il soupçonne une superinfection au staphylocoque doré d'en être la cause.

En 1953, un nombre croissant d'observations similaires paraissent dans la littérature :

Terplan réunit, en l'espace de deux mois, dans les hôpitaux de Buffalo, 6 décès par gastro-entérite foudroyante à staphylocoques, avec état de choc. Tous se produisirent chez des malades opérés qui reçurent, l'un de la terramycine, quatre de la syncrobine (pénicilline + streptomycine) et le dernier de l'aureomycine. Les symptômes débutèrent entre le premier et le quatrième jour après l'opération, et la mort survint entre le troisième et le huitième jour après l'opération. L'autopsie montra une entérococolite desquamative et membraneuse.

Brown rapporte aussi deux décès postopératoires précédés d'une diarrhée grave et d'un état de choc. L'examen bactériologique et l'autopsie conduisirent au diagnostic d'entérite membraneuse staphylococcique. Un cas mourut le sixième jour après l'opération et reçut 5,5 g. de streptomycine et 0,5 g. de terramycine. Le deuxième cas succomba le troisième jour après l'opération, ayant reçu 2,75 g. de terramycine par voie intraveineuse, 250.000 unités de pénicilline toutes les six heures, 0,5 g. de streptomycine toutes les six heures et 0,25 g. d'aureomycine simultanément.

Dearing et Heilman qui ont administré préventivement, avant des opérations sur le tube digestif, de la terramycine et de l'aureomycine, constatèrent, dans 44 cas, une superinfection intestinale aux staphylocoques. Dix-huit des malades présentèrent une diarrhée grave qui guérit aussitôt que la thérapeutique par la terramycine et l'aureomycine fut remplacée par l'érythromycine. Mais ils eurent à déplorer six décès chez des patients à qui l'on n'avait pas donné d'érythromycine. L'autopsie pratiquée dans 5 de ces cas montra une colite pseudo-membraneuse, mais dans un cas, on ne put mettre en évidence de staphylocoque. Dans tous les cas qui se sont terminés par l'exitus, l'installation d'une diarrhée brutale fut suivie d'un état de choc irréversible.

Castelman rapporte un cas d'entérite ulcéro-membraneuse chez un patient traité avant une opération avec 8,0 g. de sulfathalidine, et 1,0 g. de streptomycine et, après l'opération, avec 1 g. de streptomycine et 400.000 unités de pénicilline par jour.

Fairlie et Kendall ont assisté à 3 décès à la suite de l'emploi d'un mélange de pénicilline-streptomycine administré par voie intramusculaire. Dans chaque cas, on trouva des staphylocoques pathogènes dans les selles, et le diagnostic d'entérite à staphylocoques fut posé. Les malades succombèrent respectivement les troisième, quatrième et dixième jours après le début des symptômes.

Wakefield eut l'occasion de revoir les deux cas rapportés par Brown, et y ajoute un troisième malade traité après une opéra-

tion, à la crysticilline, à la streptomycine et à la terramycine.

Vachon relate de son côté deux cas d'entérococolite à staphylocoques, survenue pendant un traitement à la terramycine et à l'auréomycine. Le premier patient reçut 1,5 g. de terramycine par jour, pendant cinq jours, avant une opération. Quatre jours après l'intervention, le malade émit une diarrhée grave et mourut deux jours après, en état de collapsus. Les selles fournirent des cultures pures de staphylocoques dorés. Le deuxième malade présenta une diarrhée incoercible avec déshydratation extrême après deux jours de traitement à l'auréomycine (2,0 g. par jour). Il mourut en quelques heures. On ne pratiqua pas d'examen des selles ni de nécrops dans ce cas, mais les auteurs pensent qu'ils eurent affaire à un autre exemple d'entérococolite à staphylocoque.

Gardner a décrit lui aussi deux cas d'entérococolite à staphylocoques résistants. Le premier manifesta une diarrhée après avoir reçu 16.000.000 d'unités de pénicilline en huit jours. 6 g. d'auréomycine en trois jours et 10 g. de terramycine en cinq jours. Malgré un traitement par des infusions intraveineuses massives, le malade mourut en six jours.

L'autre malade à qui l'on administra prophylactiquement, après une opération, 250 mg d'auréomycine toutes les 4 heures, vit se déclarer une diarrhée après quatre jours. L'on arrêta l'auréomycine, mais le malade fit un collapsus soudain et décéda le jour suivant. Chez les deux malades, on cultiva des staphylocoques à partir des selles et un examen post-mortem montra une colite pseudo-membraneuse.

Pierquin rapporte l'observation d'un décès secondaire à un traitement d'auréomycine et qui fut probablement en relation avec une entérite à staphylocoques. Après administration d'auréomycine pendant sept jours, le malade fit une diarrhée brutale qui provoqua une intense déshydratation, un collapsus et la mort dans les 48 heures. L'examen des selles ni l'autopsie ne furent pratiqués.

Williams a observé dix cas de diarrhée sévère avec collapsus circulatoire survenant deux à trois jours après des opérations gastriques. Quelques-uns des malades reçurent des antibiotiques, d'autres non. La culture des selles pratiquée chez sept de ces dix malades, mit en évidence du staphylocoque doré, dans quatre cas seulement, dont trois avaient reçu de la pénicilline et de la streptomycine après l'opération.

Cramer rapporte 5 cas de vomissements et de diarrhée avec collapsus circulatoire, chez des enfants traités à la chloromycétine et à la terramycine. Chez deux d'entre eux, on put observer une entérite pseudo-membraneuse à staphylocoques.

Rentchnick discute de six cas d'entérite staphylococcique à la suite d'un traitement à l'auréomycine et à la terramycine, avec quatre décès respectivement les deuxième, cinquième, septième et neuvième jours après le début du traitement. L'autopsie révéla une entérite pseudo-membraneuse dans deux cas et une entérite oe-

démateuse dans un cas. Des deux patients qui guérirent, l'un reçut de l'érythromycine et l'autre de la cortisone.

La littérature de 1954 ajoute encore de nombreux autres exemples à cette série déjà longue de complications.

Arnaud-Battandier rapporte le cas d'un bébé de vingt mois qui fit, pendant un traitement au chloramphénicol, une diarrhée sévère qui persista malgré un changement d'antibiotique : terramycine d'abord, puis streptomycine. Ce n'est qu'après la découverte de staphylocoques dans les selles, que l'érythromycine fut administrée, et la guérison obtenue.

Christianson rapporte aussi un cas d'entérite à staphylocoques guérie par l'érythromycine. Le malade, après avoir reçu 600.000 unités de pénicilline pendant dix jours, fut mis à l'auréomycine dont il reçut 250 mg. toutes les quatre heures. Après quatre jours, il eut subitement des nausées, des vomissements et de la diarrhée. Le neuvième jour du traitement à l'auréomycine, le malade avait dix à douze selles gris-jaunâtre quotidiennes, et présentait des signes de déshydratation et de choc. On interrompit l'auréomycine et on institua une thérapeutique de réhydratation intraveineuse massive. Lorsqu'on découvrit le staphylocoque doré dans les selles, on prescrivit 1,6 g. d'érythromycine pendant trois jours et le malade guérit.

Girard rapporte trois cas d'entérocolite par superinfection par une race résistante de staphylocoques dorés. Le premier malade reçut pendant trois jours 6,0 g. d'auréomycine et manifesta des troubles intestinaux dès le premier jour du traitement. Mais ce ne fut que dix jours plus tard, soit sept jours après l'interruption de l'auréomycine, qu'une diarrhée abondante se déclara. L'examen des selles montra la présence du staphylocoque doré. Malgré un traitement à l'érythromycine, à la chloromycétine et à la néomycine, le malade décéda deux jours plus tard.

Les deux autres patients reçurent, l'un de la terramycine, l'autre de l'auréomycine. Un dérangement intestinal survint après dix et treize jours respectivement. L'entérite et la déshydratation furent soignées par 2 g. d'érythromycine par jour, 10 g. de Canidon par jour et 1½ litre de liquide par voie intraveineuse chaque jour. La guérison survint dans les deux cas en trois jours.

Mesnard rapporte deux cas de syndrome cholériforme chez des opérés traités par les antibiotiques. Le premier malade reçut une dose totale de 4,5 g. d'auréomycine avant l'opération et 2.000.000 unités de pénicilline + 1 g. de streptomycine par jour après l'opération. Le quatrième jour après l'intervention, le malade se plaignit d'une diarrhée abondante et présenta des signes de collapsus. Il guérit après un traitement par des stimulants, de l'adrénaline et 0,5 g. de terramycine pendant cinq jours.

Le deuxième malade ne reçut d'antibiotiques qu'après l'opération. Après quatre jours de pénicilline (2.000.000 unités par jour) et de streptomycine (2,0 g. par jour), une diarrhée brutale se déclara qui entraîna un collapsus. Le malade se rétablit progressivement après l'institution d'un traitement symptomatique.

Des souches résistantes de staphylocoque doré furent cultivées dans les selles des deux malades.

Turrell, en étudiant les effets anorectocolitiques dus à la thérapeutique antibiotique, réunit trois cas de diarrhée modérée. Deux des malades reçurent de l'auréomycine, et un de la terramycine. Des microcoques furent trouvés dans les frottis des sécrétions muqueuses, mais leur espèce ne fut pas déterminée. La carbomycine ou l'érythromycine entraîna la guérison, dans les trois cas.

Francillon relate l'observation d'un opéré qui reçut 1,5 g. de terramycine par jour et qui, le quatrième jour, fit soudainement une diarrhée profuse qui le tua en trois jours malgré une thérapeutique intensive composée de sérum, de liquide, d'extraits cortico-surrénaux, de charbon et d'opium. La culture des selles révéla du staphylocoque doré en grande abondance.

Demeulenaere observa deux cas très semblables. Le premier reçut 3,0 g. de terramycine par jour, les dix jours qui précédèrent une opération, et le jour de l'intervention, 2 g. de terramycine, 1.000.000 unités de pénicilline et 1,0 g. de streptomycine. Une diarrhée sévère apparut douze heures après l'opération, et la mort s'ensuivit après trois jours d'hyperthermie et de toxémie. On ne fit ni culture de selles, ni autopsie. Mais l'auteur pense que la malade mourut d'une entérocolite à staphylocoques. Le deuxième cas reçut 2.000.000 unités de pénicilline pendant cinq jours, puis 2,0 g. de streptomycine pendant sept jours, suivis de 2,0 g. de terramycine, pendant dix jours. Le onzième jour de traitement par la terramycine, une diarrhée profuse apparut. La culture de selles mit en évidence du staphylocoque doré et coagulase +. L'érythromycine fut immédiatement administrée mais sans succès, et le patient mourut après trente-six heures.

Childs observa le cas intéressant d'un enfant de dix mois qui, après un traitement par l'auréomycine, la pénicilline et la streptomycine, et à la suite d'une opération, mourut d'une diarrhée grave. L'autopsie révéla une colite pseudo-membraneuse. Quoique le staphylocoque doré fut cultivé dans le sang, on n'en trouva pas dans les selles. Ce fait est curieux, car dans la plupart des cas, c'est le contraire qui se produit : les staphylocoques sont cultivés dans les selles sans que l'on parvienne à mettre en évidence une bactériémie. Womack cependant, signale aussi un cas chez lequel on put isoler le staphylocoque pathogène dans le sang.

Denis publie trois cas d'exitus survenus à la suite d'une diarrhée postopératoire aiguë, des antibiotiques n'ayant été administrés d'ailleurs que dans un cas (1,0 g. par jour d'auréomycine préventivement pendant cinq jours avant une opération). L'auteur signale la présence des micro-organismes pathogènes.

Mezey et Fuld guérissent deux cas d'entérite staphylococcique après thérapeutique à la terramycine (2,0 g. par jour pendant sept jours) en administrant 1,6 g. d'érythromycine par jour pendant une semaine.

Hay et McKenzie rapportent deux cas de gastro-entérocolite

foudroyante survenue chez des enfants après administration de terramycine (20 g. par kg et par jour). Les quatrième et cinquième jours du traitement, respectivement, apparaissent des vomissements, de la diarrhée et de la déshydratation conduisant au collapsus. Dans les deux cas, la mort survint en 24 heures. Un examen post-mortem des intestins révéla une inflammation pseudo-membraneuse. On n'a pas cherché à isoler le germe (du staphylocoque pathogénique vraisemblablement), car on ne le soupçonna pas. Rétrospectivement, les auteurs pensent qu'une superinfection par ce micro-organisme fut la cause probable de la gastro-entérocologie.

Williams semble être le premier à avoir rapporté la guérison d'une entérocologie pseudo-membraneuse, complication dont le diagnostic anatomo-pathologique fut, jusqu'à cette observation, toujours posé post-mortem. La malade dont il s'agit reçut le huitième jour après une opération, une petite dose de 0,25 g. d'auréomycine, pendant trois jours. Le quatrième jour, elle eut de la diarrhée, des vomissements et fit un collapsus. On trouva du staphylocoque doré dans les selles. L'état de la patiente commença à s'améliorer sous l'effet d'un traitement à l'érythromycine, des infusions intraveineuses, de la noradrénaline et de l'eucortone. Alors que les symptômes s'amélioraient, on découvrit dans les vomissements et les selles des lambeaux de membranes.

Choremis estime que les antibiotiques sont contre-indiqués dans le traitement de la rougeole. Sur 195 enfants rougeoleux qui en reçurent, 22 firent une grave gastro-entérite et 15 de ces derniers moururent, habituellement en l'espace de quelques heures après le début des symptômes. Les antibiotiques employés furent 11 fois la pénicilline et la streptomycine, 2 fois la chloromycétine et 2 fois l'auréomycine. Dans quelques cas seulement, on cultiva du staphylocoque doré dans les selles.

Finland et ses collaborateurs, dans une étude sur la toxicité de l'auréomycine et de la terramycine, rapportent 8 cas mortels de diarrhée staphylococcique. Chez deux d'entre eux, l'entérite fut la cause immédiate de la mort, les malades succombant 24 heures après son apparition. Trente-huit malades traités par la terramycine eurent de la diarrhée et, chez 27 d'entre eux, on trouva le staphylocoque pathogène dans les selles. Des 22 malades traités par l'auréomycine qui se plaignaient de diarrhée, on ne trouva le staphylocoque que dans les selles de 4 d'entre eux. Selon les auteurs, la suppression de l'antibiotique en cause suffirait à faire disparaître le staphylocoque pathogène des selles. Un traitement auxiliaire ne serait pas nécessaire.

Spink a publié un cas très troublant d'entérocologie ulcéro-membraneuse : un malade, après avoir reçu de la pénicilline, de la terramycine et de la streptomycine, vit se développer une dermatite, et l'érythromycine fut substituée aux autres antibiotiques. Après quelques jours de cette thérapeutique, il se mit à souffrir d'une entérocologie à staphylocoques érythromycino-résistants qui fut mortelle. C'est la première fois qu'on signale cet état après la thérapeutique à l'érythromycine.

Bickel, qui a publié de nombreux articles sur le problème des effets secondaires de la thérapeutique par les antibiotiques,

a rapporté deux cas d'entérite staphylococcique pseudo-membraneuse guérie par l'administration d'érythromycine. Le premier malade présentait une diarrhée sévère qui entraîna un état de déshydratation et de toxémie, après avoir reçu 12,0 g. de terramycine en quatre jours. On trouva le staphylocoque doré dans les selles. L'administration de 10,0 g. d'érythromycine pendant huit jours et de 1,0 g. de cortisone pendant cinq jours pour combattre l'état de choc, sauva le malade.

Le second patient reçut 3.000.000 unités de pénicilline et 6,0 g. de streptomycine pendant cinq jours qui suivirent une opération, puis 200 mg. d'auréomycine furent administrés par voie intraveineuse pendant deux jours pour combattre la fièvre. Pendant le traitement par l'auréomycine, une diarrhée liquide, incoercible, se déclara, et des pseudo-membranes furent éliminées dans les selles. On posa le diagnostic d'entérite pseudo-membraneuse staphylococcique et 1,6 g. d'érythromycine par jour furent prescrits. En trois jours, la diarrhée disparut. Un examen bactériologique confirma le diagnostic : d'abondantes cultures de staphylocoque doré furent obtenues à partir des fausses membranes présentes dans les selles.

Durant l'année qui vient de s'écouler (1955), on vit publier un plus grand nombre de cas encore de superinfection gastro-intestinale due au staphylocoque antibiotico-résistant :

Altman et Brandt traitèrent avant une opération, un patient par de la terramycine et de la pénicilline et, après l'intervention, avec de la terramycine, de la pénicilline, de la sulphadiazine, de l'auréomycine et de la chloromycétine. Il mourut le sixième jour après l'opération en collapsus, après 48 heures de vomissements, de diarrhée et d'hyperthermie. On fit le diagnostic post-mortem d'entérocolite pseudo-membraneuse, et des colonies résistantes de staphylocoque doré furent cultivées à partir du contenu intestinal. Les organismes étaient cependant sensibles à l'érythromycine.

Frame et Short rapportent l'observation d'un cas d'entérite staphylococcique d'origine médicamenteuse chez un opéré, après administration de moins de 4 g. de terramycine. Malgré un traitement d'érythromycine (400 mg. toutes les 6 heures), de yoghourt et de liquides en infusions intraveineuses, le malade succomba le sixième jour après le déclenchement des symptômes.

Surgalla et Dack trouvèrent le staphylocoque doré entérottoxique dans l'intestin de 30 patients souffrant d'entérite après thérapeutique aux antibiotiques. Ils attirèrent l'attention sur le fait qu'en présence de microcoques provenant d'une intoxication alimentaire, l'entérottoxine est produite dans la nourriture, hors du corps et que, de ce fait, il n'y a qu'un bref dérangement intestinal aigu suivi d'une amélioration rapide. En revanche, dans l'entérite à microcoques consécutive à la thérapeutique aux antibiotiques, l'entérottoxine peut continuer à être produite aussi longtemps que les antibiotiques suppriment la flore intestinale normale, ce qui peut conduire à la diarrhée, à la déshydratation et au collapsus.

Fowler communique trois cas d'entérocolite à staphylocoques après une opération et incrimine l'association de pénicilline et de streptomycine comme agent causal. La pénicilline est active contre les germes Gram + et la streptomycine contre les bactéries Gram -. Lorsqu'elles sont administrées ensemble, leur action est semblable quoique moins puissante que celle des antibiotiques à large spectre d'action. Qu'une association de pénicilline et de streptomycine puisse donner naissance à une entérite mortelle à staphylocoques résistants aux antibiotiques, a été aussi démontré par beaucoup d'autres auteurs, tels que Fairlie et Kendall, Choremis, Terplan, Castleman, Mesnards, Tood et Hopps.

Tood et Hopps rapportent deux cas mortels d'entérocolite pseudo-membraneuse à staphylocoques. Chez un malade, la pénicilline et la streptomycine furent administrées avant et après une opération. Une diarrhée sévère se déclara le quatrième jour après l'intervention et conduisit le malade à la mort en quatre jours. Le deuxième malade se plaignit d'une diarrhée brutale après six jours de traitement à la terramycine (2 g. par jour). La mort en état de collapsus survint 36 heures après.

Rentchnick et Wohlers citent le cas d'un malade qui fit une entérite à staphylocoques et une pneumonie au même germe, après l'administration de 1,5 g. de terramycine pendant quatre jours. Grâce à l'érythromycine, le patient guérit.

Enfin, Pettet et ses collaborateurs, au cours de l'étude clinique de 72 malades préparés à une intervention chirurgicale intestinale par un traitement de néomycine associée à de la terramycine, observèrent 8 cas d'entérite staphylococcique. L'affection ne se produisit chez aucun des malades qui ne reçurent que de la néomycine. L'érythromycinothérapie fut instaurée chez ces 8 patients, mais 4 d'entre eux moururent en dépit du traitement. Dans deux de ces huit cas, il se produisit aussi une pneumonie staphylococcique associée. Bien qu'on ne trouve dans la littérature aucun cas d'entérite staphylococcique exclusivement secondaire à la néomycine, ces auteurs prétendent avoir eu connaissance d'un autre cas et redoutent que l'usage plus répandu de ce médicament ne soit suivi à son tour des mêmes complications et de l'apparition de plus en plus fréquente de souches de staphylocoques néomycino-résistants.

SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE ET ANATOMO-PATHOLOGIE

La revue de la littérature qui précède va nous permettre de brosser le tableau clinique que l'on rencontre le plus habituellement dans les cas graves de superinfection staphylococcique du tube digestif.

La plupart des symptômes résultent de la diarrhée grave, avec selles liquides, qui entraîne fréquemment un haut degré de déshydratation et de prostration. La diarrhée a un début généralement très soudain, qui se situe pendant les trois premiers jours de la thérapeutique par les antibiotiques, souvent sans aucun symptôme prémonitoire. Les selles sont liquides, non fétides, verdâtres et ressemblent aux selles "eau de riz" qu'on observe dans le choléra. Il peut y en avoir 15 à 20 par jour. Cette diarrhée massive conduit rapidement aux manifestations classiques de la déshydratation : soit intense, sécheresse des muqueuses, peau ridée, extrémités froides, gluantes, visage cendré, et acidoze. Bientôt apparaissent le collapsus circulatoire périphérique, avec chute de la pression sanguine, de la tachycardie, un pouls filant et rapide, de l'oligurie d'origine prérénale et une grande faiblesse allant jusqu'à la prostration. On observe aussi des phénomènes neuro-toxiques tels qu'augmentation de la perméabilité capillaire, dysrégulation thermique, érythèmes scarlatiniforme ou morbilliforme transitoires, et des signes de confusion mentale.

Le sang présente de l'hyperazotémie, un abaissement de la réserve alcaline, un abaissement de la chlorémie et une valeur hématocrite augmentée.

Il est très difficile de modifier la suite des phénomènes décrits ci-dessus une fois qu'ils sont déclenchés. L'évolution habituelle se termine par l'exitus dans les 24 à 48 heures après le début des symptômes.

L'anatomo-pathologie macroscopique et l'histo-pathologie de l'entérite pseudo-membraneuse et de l'entérite staphylococcique sont identiques.

A l'examen macroscopique, l'intestin présente une membrane peu adhérente, fibrineuse, grisâtre, qui recouvre une muqueuse congestionnée, d'aspect nécrotique, portant des érosions partiellement dénudées et, par place, remplacées par un épais exsudat fibrino-purulent formant des pseudo-membranes. La sous-muqueuse est inflam-

mée, oedématisée, hyperémiee et contient un exsudat cellulaire. La couche musculaire et la séreuse peuvent sembler intactes ou présenter divers degrés d'inflammation et de nécrose.

La question des relations qui existent entre l'état clinique et l'aspect anatomo-pathologique s'est naturellement posée.

Quoique l'entérite staphylococcique due à la superinfection du tractus gastro-intestinal par des staphylocoques résistants, lors des traitements par les antibiotiques, soit un phénomène récent, l'entérite pseudo-membraneuse en soi est déjà connue depuis longtemps. C'est une entité pathologique d'étiologie multiple. On l'a observée au cours d'empoisonnements graves par des sels métalliques, de dysenteries spécifiques, de l'urémie, des brûlures, des hémorragies gastro-intestinales, des interventions chirurgicales, surtout intestinales et de l'état de choc. On peut donc dire que la thérapeutique par les antibiotiques à large spectre d'action peut donner naissance à un syndrome grave non spécifique et à des lésions anatomo-pathologiques elles aussi non spécifiques, l'agent pathogénique intermédiaire décisif étant le staphylocoque doré.

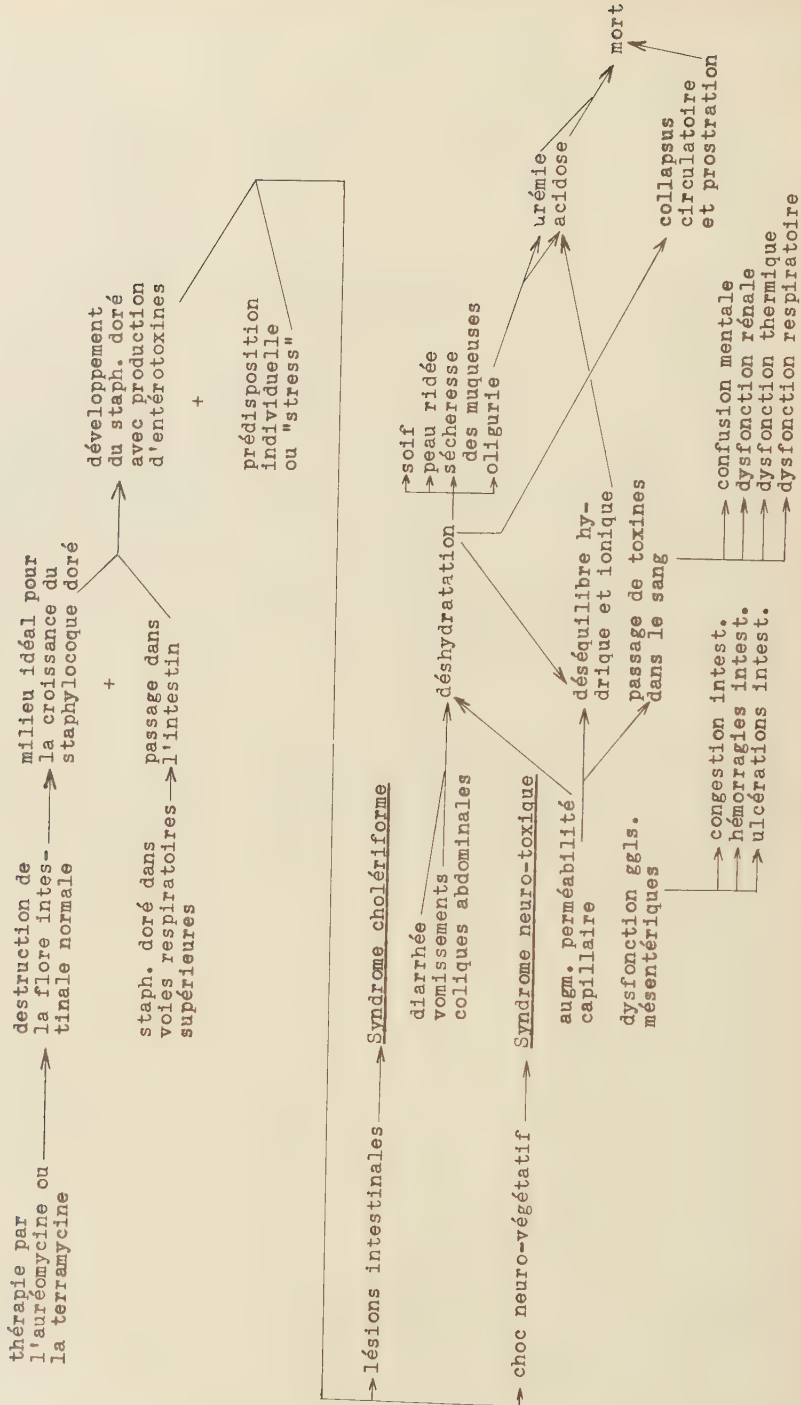
PATHOGENIE

On peut concevoir le mécanisme pathogénique de la façon suivante :

La thérapeutique par les antibiotiques à large spectre d'action provoque la destruction de la flore intestinale habituelle, ce qui a pour résultat de réaliser un milieu idéal pour le développement des staphylocoques pathogènes (on a pu démontrer que les colibacilles inhibent la croissance du staphylocoque). Des colonies de staphylocoques résistants, souvent présents dans les voies respiratoires supérieures ou qui contaminent le patient par contagion dans le milieu hospitalier, essaient dans les intestins et s'y multiplient librement en produisant leur entéro-toxine. Ce fait provoque le développement de lésions intestinales et l'état toxique qu'on vient de décrire.

On peut aussi envisager des facteurs auxiliaires, tels que prédisposition individuelle, attaque violente suscitant une réaction d'alarme avec décharge d'hormones cortico-surrénales qui augmentent la sensibilité aux infections, irritation directe de la muqueuse intestinale par les antibiotiques. Enfin, la possibilité d'une allergie aux antibiotiques ne doit pas être négligée.

Voici comment on peut représenter schématiquement l'enchaînement des faits :



PROPHYLAXIE ET TRAITEMENT

"An ounce of prevention is worth a pound of cure". Ce vieux proverbe nous livre la clef de la victoire dans la lutte contre l'entérococolite pseudo-membraneuse staphylococcique. Puisqu'il est si difficile de modifier la progression fatale de cet effet secondaire de la thérapeutique par les antibiotiques à large spectre d'action, il est du devoir du médecin d'être toujours conscient des risques inhérents à cette thérapeutique. Il faut soumettre tous les patients qui reçoivent de la terramycine, de l'auréomycine, de l'acromycine, de la chloromycétine, de la néomycine et, depuis l'observation de Spink, aussi de l'érythromycine, à une étroite surveillance.

Quoique les troubles intestinaux soient banals avec les antibiotiques, surtout avec les tétracyclines, ce n'est qu'une diarrhée de gravité croissante, souvent accompagnée de fièvre, qui constitue l'indication formelle d'abandonner le traitement. Puisque les symptômes apparaissent parfois très brusquement, "explosivement", les personnes qui ont une susceptibilité particulière vis-à-vis de cette forme d'entérite, tels que les bébés, les alcooliques, les opérés et ceux qui sont atteints de rougeole, de coqueluche et de fièvre typhoïde, doivent n'être soumis aux antibiotiques qu'avec une extrême prudence. Autant qu'il est possible, il faut répéter, chez ceux qui reçoivent des antibiotiques à large spectre d'action, les cultures de mucosités de la gorge et surtout des selles, en vue d'y déceler les souches résistantes de staphylocoques. Si on découvre cet organisme, il faut le soumettre aux épreuves de sensibilité et instituer un traitement intensif à l'agent approprié.

Une fois l'entérococolite établie, elle appelle une thérapeutique immédiate et attentive. Celle-ci peut être divisée en :

1. Traitement symptomatique :

- a) de la diarrhée : charbon, opium;
- b) de la déshydratation et du déséquilibre ionique : infusions intraveineuses massives (sérum, glucose, sérum physiologique), KCl, NaCl;
- c) du collapsus : tonicardiaques, analeptiques, dérivés de l'adrénaline, extraits cortico-surrénaux;
- d) du choc neuro-végétatif : novocaïne intraveineuse, chlorpromazine.

2. Traitement spécifique de la superinfection à staphylocoque doré : érythromycine, carbomycine, néomycine.

3. Traitement adjuvant :

a) de la flore intestinale anormale : Lactobacillus acidophilus, bêta-lactose, yoghourt;

b) de l'avitaminose possible : Complexe B, vitamine PP, acide folique, vitamine K.

Malheureusement, même avec le schéma thérapeutique que nous venons d'esquisser, les résultats sont très souvent incertains et décevants. En conséquence, si l'on veut éviter les tragédies, c'est la prophylaxie qui doit construire le rempart de notre défense contre cet état grave.

CONCLUSIONS

La superinfection staphylococcique du tube digestif conduisant souvent à une entérococolite pseudo-membraneuse, constitue de ce fait une complication redoutable des traitements par les antibiotiques suivants : terramycine, auréomycine, chloromycétine, l'association de terramycine et de néomycine ainsi que celle de pénicilline et de streptomycine.

Tous ces antibiotiques ou associations d'antibiotiques sont doués d'un large spectre d'action, inhibant à la fois les micro-organismes Gram + et Gram -. Tous, à l'exception de l'association de pénicilline et de streptomycine, sont habituellement administrés par voie orale.

Pour prévenir cette complication, non rare et souvent fatale, de l'administration orale des antibiotiques à large spectre d'action, les précautions suivantes doivent être observées :

1. Ces antibiotiques devraient n'être employés qu'en cas d'indication précise et formelle, et de préférence après avoir procédé à des épreuves de sensibilité.

2. L'apparition d'un dérangement gastro-intestinal, en particulier de diarrhée, doit être considéré comme un signal d'alarme et, si le traitement symptomatique ne soulage pas rapidement le malade, ou si la diarrhée augmente d'intensité, le traitement par l'antibiotique nuisible doit être aussitôt interrompu.

3. Si la diarrhée devient incoercible et que les cultures de selles y montrent du staphylocoque doré, l'érythromycine, la carbomycine ou la néomycine doivent être administrées promptement.

On ne peut sans doute nier que les antibiotiques aient fourni d'innombrables preuves qu'ils sont une arme merveilleuse dans la lutte contre la maladie infectieuse, mais on ne saurait nier d'avantage qu'ils ne sont pas employés souvent avec un zèle intempestif et sans indication formelle.

De cet état de chose, le laïque est responsable comme le médecin : le laïque parce qu'il réclame souvent des antibiotiques à son médecin, le médecin parce qu'il répond aux désirs de son client plus souvent qu'il ne les combat. Trop souvent c'est le médecin lui-même qui prend l'initiative de prescrire les antibiotiques alors qu'ils ne sont pas absolument nécessaires.

Il est un fait regrettable, mais vrai : c'est qu'aujourd'hui, aux Etats-Unis, 50 pour-cent des prescriptions médicales concernent les antibiotiques. Cette proportion, pour la Suisse, est un peu moindre, mais cependant trop élevée aussi. Les dangers inhérents à la thérapeutique par les antibiotiques n'ont pas la publicité qu'il faudrait souhaiter et, jusqu'à ce que le médecin moyen réalise le véritable danger que constitue le polypragmatisme en thérapeutique, on peut craindre que l'usage des antibiotiques puissants, s'il n'est pas sagement limité, n'entraîne encore plus fréquemment des accidents.

RESUME

L'auteur étudie le problème de superinfection intestinale à staphylocoques dorés, une complication de la thérapeutique aux antibiotiques à large spectre d'action. Il rapporte un cas personnel, et il fait une revue consciencieuse de la littérature consacrée à ce problème. Enfin, il décrit la symptomatologie, l'anatomie pathologique, la pathogénie, le traitement et la prophylaxie de cette redoutable complication.

BIBLIOGRAPHIE

1. Altman, S.G., and Brandt, M.L. : A Fatal Complication of Gynecological Surgery. Am. J. Obst. and Gynec., 69, 425 - 428, 1955.
2. Arnaud-Battandier et Lazard, P. : Entérite staphylococcique postantibiotique. Pédiatrie, 9, 868 - 870, 1954.
3. Bickel, G. : Les accidents de la thérapeutique antibiotique. Helv. Med. Acta, 22, 300 - 321, 1955.
4. Bickel, G., Barazzzone, J., Engel, E., Falbriard, A., Greder, G., Rentchnick, P. et Secrétan, P. : Les effets seconds des antibiotiques. Rev. Méd. Suisse romande, 73, 817 - 899, 1953.
5. Bickel, G. et Rentchnick, P. : Les entérocolites staphylococciques aiguës de la thérapeutique antibiotique. Schweiz. Med. Wschr., 11, 311 - 314, 1954.
6. Bernhardt, G. : Todesfälle infolge Superinfektionen bei der Antibiotica-Therapie. Schweiz. Med. Wschr., 82, 1335 - 1337, 1952.
7. Brown, W.J., Winston, R. and Sommers, S.C. : Membranous Staphylococcus Enteritis after Antibiotical Therapy. Am. J. Dig. Dis., 20, 73 - 75, 1953.
8. Castelman, B., Cope, O., Speare, G.S., Paine, T.F., Bartlett, M.K. and Welch, C.E. : Case Records of the Massachusetts General Hospital No. 39271. Staphylococcal Membranous Enteritis. New Engl. J. Med., 249, 29 - 33, 1953.
9. Childs, S.B. and Beatty, E.C. : Fatal Enteritis. Arch. Surg., 68, 486 - 490, 1954.
10. Choremis, C., Tsengi, C. and Economow-Moorou, C. : Gastro-enteritis following Antibiotic Therapy in Measles. Lancet 2, 1236, 1954.
11. Christianson, C.S., Dacquist, M.P. and Dobbs, W.H. : Micrococcic (Staphylococcic) Enteritis : Recovery following Shock. Gastro-enterology 26, 645 - 649, 1954.

12. Cramer, R. et Rossi, E. : Ueber Brechdurchfälle mit fatalem Kreislaufkollaps bei Kindern nach Chloromycetin- und Terramycinmedikation : Diskussion über die Staphylokokken Enteritis. Helvet. Paediat. Acta 8, 544 - 560, 1953.
13. Dearing, W.H. and Heilman, F.R. : Micrococcic (Staphylococcic) Enteritis as a Complication of Antibiotic Therapy : Its Response to Erythromycin. Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., 28, 121 - 134, 1953.
14. Dearing, W.H., Heilman, F.R., and Sauer, W.G. : Micrococcic (Staphylococcic) Enteritis following the Use of Aureomycin or Terramycin. Gastro-enterology, 26, 38 - 40, 1954.
15. Demeulenaere, L. et Boels, W. : L'entérite fulminante à staphylocoques, complication de l'administration d'antibiotiques. Acta Gastro-enterologica Belgica, 17, 44 - 54, 1954.
16. Denis, R. : Trois cas de diarrhée aiguë postopératoire mortelle. Lyon chir., 49, 967 - 970, 1954.
17. Fairlie, C.W. and Kendall, R.E. : Fatal Staphylococcus Enteritis following Penicillin and Streptomycin Therapy. J. A. M. A., 153, 90 - 94, 1953.
18. Finland, M., Grigsby, M.E. and Haight, T.H. : Efficacy and Toxicity of Terramycin and Aureomycin. Arch. Int. Med., 93, 23 - 43, 1954.
19. Fowler, B.J. : Post-operative Staphylococcal Enterocolitis during Antibiotic Therapy. Brit. Med. J., 2, 1313 - 1315, 1955.
20. Frame, H.P. and Short, D.W. : Drug induced Enteritis. Lancet 1, 434 - 435, 1955.
21. Francillon, J., Vachon, A. et Gilly, R. : Les complications intestinales sévères de la médication antibiotique. Lyon chir., 49, 837 - 840, 1954.
22. Gardner, D.L. : Aureomycin-resistant Staphylococcal Enterocolitis. Lancet 2, 1236 - 1238, 1953.
23. Girard, M., Fraisse, H., et Grivet, A. : A propos d'un cas mortel d'entérocolite cholériforme à staphylocoques après traitement à l'aureomycine. Arch. Mal. App. Dig., 43, 220 - 225, 1954.
24. Girard, M., Fraisse, H. et Grivet, A. : A propos d'un cas mortel d'entérocolite cholériforme à staphylocoques après traitement à l'aureomycine. Lyon Méd., 86, 295 - 301, 1954.

25. Girard, M. Fraisse, H. et Simon, R. : A propos d'entérocolites graves consécutives aux traitements par les antibiotiques d'origine fongique. J. Méd. Lyon, 35, 833 - 843, 1954.
26. Haight, T.H. and Finland, M. : Laboratory and Clinical Studies on Erythromycin. New Engl. J. Med., 247, 227 - 232, 1952.
27. Hay, P. and McKenzie, P. : Side Effects of Oxytetracycline Therapy. Lancet 1, 945 - 950, 1954.
28. Jackson, G.G., Haight, T.H., Kask, E.H., Womack, C.R., Gocke, T.M. and Finland, M. : Terramycin Therapy of Pneumonia : Clinical and Bacteriologic Studies in 91 Cases. Ann. Int. Med., 35, 1175 - 1202, 1951.
29. Janbon, M., Bertrand, L., Roux, J. et Salvaing, J. : La flore fécale en cours de traitement par terramycine. Montpellier Méd., 95, 312 - 323, 1952.
30. Janbon, M., Bertrand, L., Salvaing, J. et Labange, R., Les syndromes cholériformes de la terramycine. Montpellier Méd., 95, 300 - 311, 1952.
31. Janbon, M., Bertrand, L., Roux, J. et Salvaing, J. : Superinfections staphylococciques de l'intestin et accidents cholériformes de la terramycine. Bull. Acad. Nat. Méd., 116, 59 - 60, 1952.
32. Meier, F. : Postoperativ tödlicher Kreislaufkollaps nach Behandlung mit Terramycin. Schweiz. Med. Wschr., 82, 1337 - 1338, 1952.
33. Mesnards, G., Traverse, C., Besson, E., Bouteloup, J. et Souplet, P. : Syndromes cholériformes graves postopératoires. Arch. Mal. App. Dig., 43, 731 - 746, 1954.
34. Mezey, A.G. and Fuld, H. : Dangers of Oxytetracycline. Lancet 2, 1017, 1954.
35. Pettet, J.R., Judd Jr., S. and Dearing, W.H. : A Clinical Study of Patients prepared for Intestinal Surgery with Neomycin-Terramycin and with Neomycin. Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., 30, 371 - 380, 1955.
36. Pierquin, L., Arnould, G. et Cuny, G. : Mort par auréomycine. Rev. Méd. Nancy, 78, 698 - 702, 1953.
37. Reiner, L., Schlesinger, M.J. and Miller, G.M. : Pseudo-membranous Colitis following Aureomycin and Chloramphenicol. Arch. Path., 54, 39 - 67, 1952.
38. Rentchnick, P. : Les accidents provoqués par les antibiotiques. Antibiotica et Chemotherapia, Progr., 1, 96 - 179, S. Karger, Basel/New York 1954. Thèse de Genève, 1954

39. Rentchnick, P. et Wohlers, H. : Double complication (pulmonaire et intestinale) à staphylocoques dorés provoquée par la terramycine. *Helv. Med. Acta*, 22, 473-476, 1955.
40. Spink, W.W. : Staphylococcal Infections and the Problem of Antibiotics-resistant Staphylococci. *Arch. Int. Med.* 94, 167 - 196, 1954.
41. Surgalla, M.J. and Dack, G.M. : Enterotoxin produced by Micrococci from Cases of Enteritis after Antibiotic Therapy. *J. A. M. A.*, 158, 649 - 650, 1955.
42. Terplan, K. : Fatal Fulminating Staphylococcal Gastro-enterocolitis with Shock-like State following Antibiotic Treatment. *Am. J. Path.*, 29, 595 - 596, 1953.
43. Terplan, K., Paine, J.R., Sheffer, J., Eagan, R. and Lansky, H. : Fulminating Gastro-enterocolitis caused by Staphylococci. *Gastro-enterology*, 24, 476 - 509, 1953.
44. Todd, A.S. and Hopps, P.O.D. : Staphylococcal Enteritis. *Lancet* 2, 749 - 750, 1955.
45. Turrell, R. and Maynard, L. : Ano-recto-colonic Side-Effects of Antibiotic Therapy. *J. A. M. A.*, 156, 217 - 220, 1954.
46. Vachon, A., Francillon, J., Chapuis, J. et Grivet, A. : Entérococolite aiguë staphylococcique au cours d'un traitement par la terramycine. *Lyon Méd.*, 189, 252 - 255, 1953.
47. Vayssière, E. et Sermont, H. : Accidents graves au cours du traitement d'un abcès du sein par l'aureomycine. *Bull. Soc. Gyn. et Obst.*, No. 3, 455 - 456, 1951.
48. Wakefield, R.D. and Sommers, S.C. : Fatal Membranous Staphylococcal Enteritis in Surgical Patients. *Ann. Int. Surg.*, 138, 249 - 252, 1953.
49. Williams, E. : Staphylococcal Pseudo-membranous Enterocolitis Complicating Treatment with Aureomycin. *Lancet* 2, 999 - 1000, 1954.
50. Williams, M.R. and Pullan, J.M. : Necrotising Enteritis following Gastric Surgery. *Lancet* 2, 1013 - 1018, 1953.
51. Womack, C.R., Jackson, G.G., Gocke, T.M., Kass, E.H., Haight, T.H. and Finland, M. : Terramycin Therapy of Urinary Tract Infections. *Arch. Int. Med.*, 89, 240 - 257, 1952.

